Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

# UNTERSUCHUNGEN ZUR SARALASINWIRKUNG AUF DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK BEI NORMOTONEN LEBERCIRRHOSEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Josef Bonn
aus Gerolzhofen

Würzburg, den 27. Januar 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

# UNTERSUCHUNGEN ZUR SARALASINWIRKUNG AUF DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK BEI NORMOTONEN LEBERCIRRHOSEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Josef Bonn
aus Gerolzhofen

Würzburg, den 27. Januar 1981

Referent : Prof. Dr. H. WERNZE

Korreferent : Prof. Dr. K. KOCHSIEK

Dekan : Prof. Dr. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINER FAMILIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0108

# INHALTSVERZEICHNIS


Seite

A) EINLEITUNG 1

B) METHODIK 3

1. Materialien 3
2. Krankengut 5
3. Saralasintest 6

3.1 Versuchsvorbereitung 6
3.2 Versuchsdurchführung 6

4. Reninbestimmung 7
5. Angiotensin II-Bestimmung 7

5.1 Vorarbeiten 7

5.1.1 Herstellung von Plastik-chromatographie-Säulen 7
5.1.2 Präparation des Ionenaustauscherharzes Dowex 8
5.1.3 Herstellug der Inhibitorlösungen 8
5.1.4 Zubereitung des Angiotensin II-Standards 9
5.1.5 Verdünnung von $^{125}$J-Tyrosyl-Ile$^{5}$-AT II 9
5.1.6 Herstellung der Dextran-Kohle-Lösung 9

Seite

5.2 Durchführung der radioimmunologischen AT II-Bestimmung 10

5.2.1 Plasmagewinnung 10

5.2.2 Säulenchromatographie 10

5.2.3 Radioimmunoassay 11

5.2.4 Auswertung 13

C) ERGEBNISSE 15

1. Zur Wirkungscharakteristik von Saralasin auf Blutdruck, Plasma-Reninaktivität und -Angiotensin II 15

2. Zur Charakterisierung von "Respondern" und "Non-Respondern" 26

2.1 hinsichtlich Blutdruckverhalten 26

2.2 hinsichtlich Renin- und AT II-Ausgangsspiegel 28

2.3 hinsichtlich Verhalten von Renin und Angiotensin II auf Saralasin 30

2.4 hinsichtlich Vorhandenseins oder Fehlens von Ascites 32

D) DISKUSSION 33

E) ZUSAMMENFASSUNG 38

F) LITERATUR 40

# A) EINLEITUNG

Seit dem klassischen Experiment von Goldblatt et al. im Jahre 1934 (23), bei dem durch Abklemmen der Arteria renalis bei Hunden ein künstlicher Bluthochdruck erzeugt werden konnte, wurde in zahlreichen Arbeiten die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) für die Blutdruckregulation unter physiologischen und pathophysiologischen Verhältnissen nachgewiesen. Einen großen Fortschritt in der Erforschung bedeutete die Synthese von Inhibitoren, die es erlauben, in Abhängigkeit vom gewählten Blocker, in die Reaktionskette des RAS einzugreifen und die nachgeordneten Reaktionen zu hemmen (39, 48). So kann durch den ß-Rezeptorenblocker Propranolol die Reninfreisetzung aus dem iuxtaglomerulären Apparat der Nierenrinde (9, 10, 11, 29, 52) oder durch das Nonapeptid SQ 20881, einem Inhibitor für das Converting Enzym, die Bildung des Oktapeptids Angiotensin II aus dem Dekapeptid Angiotensin I gehemmt werden (14, 19, 20). Besondere Bedeutung gewann in den letzten Jahren 1-Sarcosin-8-Alanin-Angiotensin II, auch als Saralasin oder P-113 bekannt, ein kompetitiver Antagonist für Angiotensin II auf Rezeptorebene (8, 34, 41). Als Angiotensin II-Analog ist es charakterisiert durch Substitution der Aminosäure Asparaginsäure durch Sarcosin in Stellung 1 und der Aminosäure Phenylalanin durch Alanin in Stellung 8 (19, 33, 56). Saralasin wirkt an den Angiotensin II-Rezeptoren, sowohl in der glatten Muskulatur durch Gefäßwand, als auch in der Nebennierenrinde (43, 50). Viele Autoren konnten aufgrund der zumindest passageren Drucksenkung durch Saralasin die Bedeutung des Angiotensins II bei der Blutdruckregulation im Tierexperiment bei Ratten (21, 30, 40, 49), Hunden (3, 17, 26, 35, 42) und auch am Menschen (46, 57) aufzeigen. So wurde vor allem bei renaler Hyper-

tonie Saralasin als differentialdiagnostisches Mittel eingesetzt (4, 5, 6), wobei bei Hypertoniepatienten mit hohen Renin- und Angiotensin II-Werten ein Blutdruckabfall auftritt (7, 32, 52, 53). Nicht nur bei Hypertonikern, sondern auch bei Patienten mit verschiedenen anderen Grundkrankheiten und normotonen Druckwerten, zum Beispiel auch bei Lebercirrhose, wurden wiederholt erhöhte Angiotensin II-Plasmaspiegel gefunden (15, 22, 37, 54). Die Pathogenese solcher Renin-Angiotensin II-Erhöhungen wird indessen unterschiedlich beurteilt. Nur zum Teil liegt eine endogen vermehrte Stimulation vor, die manchmal mit einer Hypotonie des Blutdrucks einhergeht, vor allem, wenn es sich um Kranke mit Lebercirrhose und Ascites im Terminalstadium handelt (59). Da Angiotensin II auch in die normale Blutdruckregulation integriert zu sein scheint (16, 24, 58), erhebt sich die Frage, inwieweit ein erhöhter Angiotenin II-Plasmaspiegel bei Lebercirrhosen als kompensatorische Anpassung zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks fungiert.

Aufgabe der hierauf konzentrierten eigenen Untersuchungen sollte sein, die Blutdruckreaktion von Saralasin bei Lebercirrhosen zu testen und sie mit dem Ausgangsspiegel von Angiotensin II bzw. Renin im Plasma zu vergleichen.

# B) METHODIK

## 1. MATERIALIEN

Sarcosin$^{1}$-Alanin$^{8}$-Angiotensin II (Saralasin, P-113): Eaton Laboratories, Norwich, New York 13815

Laevuloselösung 5%-ig: B. Braun, Melsungen

Titriplex III ($Na_2$-EDTA), 1, 10-o-Phenanthrolin-Monohydrat, Phenylmethansulfonylfluorid (PMSF), Ammoniumacetat, Methanol abs., Ammoniak 37%-ig, 1 n-Salzsäure, Natriumhydroxid-Plätzchen, Kalium-Dihydrogen-Phosphat ($KH_2PO_4$), Dinatrium-Hydrogen-Phosphat-Dihydrat ($Na_2HPO_4 2H_2O$), Aq. bidest.: alle Reagenzien von Merck, Darmstadt

$^{125}$J-Tyrosyl-Ile$^{5}$-AT II-Oktapeptid: New England Nuclear Corp., Deutsche Niederlassung Frankfurt/Main

AT II-Antiserum (lyophilisiert), Asp$^{1}$-Ile$^{5}$-AT II (Standard B, lyophilisiert), Rinder-gamma-Globulin, Neomycinsulfat: Schwarz & Mann, Orangeburg, New York 10962, USA

Ionenaustauscherharz Dowex 50Wx2 (100-200 mesh. ∅ 0,09 - 0,2 mm eff. Korngröße): Serva Feinbiochemica GmbH & Co., Heidelberg

Aktivkohle: Sigma Nr. C 5260, St. Louis, USA

Dextran T 70: Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Schweden

Polypropylengläschen 120/12 mm: Aug. Harre & Co., Hannover

Nylon-Standardgewebe für PHARMACIA Chromatographie-Säulen: Deutsche Pharmazie GmbH, Produktionsgruppe Fine Chemicals, Frankfurt

5 ml Einmal-Record-Plastik-Spritzen: Litton, Henke Sass, Wolf GmbH

Dreiwegehähne: Laboratori PHARMASEAL S.p.A. Triest liz. American Hospital Supply Corp., Evaston, Illinois, USA

50 ml Kugelkolben (Normalschliff) für Rotationsverdampfer BÜCHI: Glasgeräte Wertheim/Main

Reagenz- und Zentrifugenröhrchen: Nr. 55/12 Sarstedt

pH-Meßgerät: Pusl, München

2-Kanal-gamma-Zähler mit automatischem Probenwechsler: Frieseke

Rotationsverdampfer: Büchi

Quecksilbermanometer: Erka

Infusionspumpe: Braun

## 2. KRANKENGUT

Untersucht wurden insgesamt zehn Patienten, die an einer histologisch gesicherten Lebercirrhose erkrankt waren und deren blutchemische Daten (Bilirubin, $Na^+$, $K^+$) und Blutdurckwerte in Tabelle 1 aufgelistet sind. Sieben dieser Patienten zeigten einen zum Teil massiven Ascites. Alle Patienten (außer Pat. Nr. 4) standen unter einer Salzrestriktion von 20 mval $Na^+$/Tag. Als Diuretika erhielten 5 Patienten Etacrynsäure, zum Teil kombiniert mit Spironolacton. Drei Patienten erhielten Spironolacton alleine. Zwei Patienten waren ohne diuretische Therapie.

| Patient: Initialen | E.S. | R.R. | G.R. | L.L. | I.F. | E.H. | R.D. | F.R. | E.H. | H.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Alter | 61 | 70 | 42 | 70 | 47 | 40 | 35 | 35 | 40 | 45 |
| Geschlecht | w | m | m | m | m | m | m | m | m | m |
| Körpergewicht kg | 55 | 58 | 62 | 70 | 71 | 92 | 73 | 57 | 78 | 71 |
| Größe cm | 156 | 157 | 164 | 170 | 174 | 165 | 168 | 172 | 165 | 162 |
| $Na^+$ mval/l | 134 | 139 | 135 | 124 | 133 | 139 | 135 | 148 | 130 | 142 |
| $K^+$ mval/l | 5,0 | 4,3 | 3,4 | 4,2 | 5,2 | 3,7 | 4,6 | 5,0 | 4,1 | 3,7 |
| Bili mg% | 1,4 | 5,1 | 2,7 | 4,7 | 0,6 | 1,4 | 3,6 | 0,9 | 1,4 | 1,7 |
| PRA ng/ml/h | 20,9 | 6 5 | 54,9 | ø | 48,7 | 8,0 | 11,1 | 5,7 | 3,3 | 0,7 |
| AT II pg/ml | 52,6 | 18,5 | 58 | 97,6 | 69,1 | 22 | 38,6 | 13,3 | 19,5 | 6,0 |
| RR mmHg | 120/74 | 126/68 | 102/66 | 156/76 | 138/94 | 120/92 | 110/76 | 98/72 | 108/78 | 96/60 |
| Ascites | +++ | ø | + | ø | +++ | +++ | ++ | + | + | ø |
| Spironolacton mg | 200 | ø | ø | 400 | 400 | ø | 200 | ø | 200 | ø |
| Etacrynsäure mg | ø | ø | 50 | 25 | ø | 50 | ø | 25 | 25 | ø |
| Diät NaCl mval | 20 | 20 | 20 | ø | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Begleitkrankheiten | Pyelonephritis | Herzinsuff. | ø | Diab. mell., Herzinsuff. | nephrot. Syndrom | Polyneuropathie | Ösophagusvarizenblutg. | ø | Polyneuropathie | Ulcus ventriculi |

Tab.1: Krankengut mit klinischen Daten sowie blutchemischen Charakteristika der Einzelpatienten

## 3. SARALASINTEST

### 3.1 Versuchsvorbereitung

Die Patienten wurden angewiesen zehn Stunden lang vor Versuchsbeginn strikte Bettruhe einzuhalten. Die Nahrungskarenz betrug 15 Stunden. Der Angiotensin II-Inhibitor 1-Sarcosin-8-Alanin-Angiotensin II (= Saralasin = P-113 ) wurde in 5%-iger Laevulose gelöst. Die Verdünnung wurde so gewählt, daß je nach Körpergewicht des Probanden bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,1 ml/min der Saralasin-Laevulose-Lösung genau 1,0 µg/kg/min Saralasin injiziert wurde. Mit Hilfe einer exakt steuerbaren Infusionspumpe konnte eine genaue Dosierung erzielt werden. Zur kurzfristigen Aufbewahrung des zur Renin- und Angiotensin II-Bestimmung entnommenen Blutes wurden vorgekühlte, inhibitorpräparierte Plastikröhrchen (vgl. 5.1.3) verwendet.

### 3.2 Versuchsdurchführung

In zwei oberflächliche Venen am Unterarm wurden zwei Braunülen gelegt. Die eine diente der Infusion von Laevulose bzw. Saralasin, die andere zur Blutentnahme. Um einen stabilen Ausgangsblutdruck zu erreichen, wurde zunächst etwa eine halbe Stunde lang Laevulose mit fünf Tropfen pro Minute infundiert. Danach erfolgte die erste Blutentnahme (vor Saralasin). Ohne Wissen des Patienten wurde die Infusion dann auf Saralasin umgeschaltet. Der Angiotensin II-Inhibitor wurde mit steigenden Konzentrationen beginnend bei 1 µg/kg/min über 2, 5, 10 und zum Teil auch noch 20 µg/kg/min infundiert. Die Infusionsdauer betrug insgesamt 10 bis 30 Minuten, für die jeweilige Dosis minimal bis maximal 2 bis 16 Minuten. Kurz vor Ende der Saralasinapplikation wurde zum zweiten Mal Blut (während Saralasin) entnommen. Zum Abschluß wurde, ebenfalls wieder ohne Wissen des Patienten, die Infusion auf Laevulose umgeschaltet und eine halbe Stunde weiter-

geführt. Die dritte Blutentnahme (nach Saralasin) fand bei Versuchsende 30 Minuten nach Absetzen des Angiotensin II-Inhibitors statt. Während der gesamten Versuchsdauer wurden Blutdruck und Puls im Abstand von ein bis höchstens zwei Minuten überwacht. Zur Blutdruckmessung wurde ein Quecksilbermanometer nach Riva-Rocci verwendet. Die Pulszählung erfolgte manuell an der Arteria radialis.

## 4. RENINBESTIMMUNG

Die Bestimmung der Plasmareninaktivität PRA erfolgte radioimmunologisch (60).

## 5. ANGIOTENSIN II-BESTIMMUNG

### 5.1 Vorarbeiten

#### 5.1.1 Herstellen von Plastikchromatographie-Säulen

12 ml Plastikröhrchen wurden mittels eines über dem Bunsenbrenner geglühten Messingrohres von 1 cm Durchmesser im Zentrum des Röhrchenbodens ausgestanzt. Von feinstmaschigem Nylongewebe wurde ein Stückchen von 1,5 x 1,5 cm ausgeschnitten. Das Bodenstück einer 5 ml Einmal-Plastikspritze mit zentralem Auslaufstutzen wurde im Bereich der 0,2 ml Markierung mit einem Skalpell abgetrennt. Gleichzeitig wurde sowohl das perforierte Plastikröhrchenende als auch das abgetrennte Bodenstück der 5 ml Spritze über kleinster Bunsenbrennerflamme bis zur Verflüssigung des Materials erhitzt. Unter vorsichtigem Dazwischenlegen des Nylonfilters wurden beide Teile unter mäßigem Druck axial zusammengefügt.

Durch Einfüllen von Wasser konnten die fertigen Säulen, die von einem Dreiwegehahn verschlossen waren, auf Dichtigkeit überprüft werden.

### 5.1.2 Präparation des Ionenaustauscherharzes Dowex

250 g Dowex (frisch oder gebraucht) wurden in eine Glasfritte gegeben und mit 2,5 l destilliertem Wasser gereinigt. Das halbfeuchte Dowex wurde mit 500 ml 2 n NaOH eine Stunde lang auf dem Magnetrührer bewegt, dann erneut durch die Glasfritte gezogen und mit 1 l Wasser nachgespült, wiederum mit 500 ml 2 n NaOH versetzt und über 24 Stunden im Kühlschrank gelagert. Nicht sedimentiertes schwebendes Dowex wurde mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Nach erneutem Spülen mit 1 l Wasser wurden 500 ml 1 n HCL zugegeben, das Ionenaustauscherharz eine Stunde auf dem Magnetrührer bewegt und anschließend erneut mit Wasser gespült. Das halbfeuchte Dowex wurde in 0,2 M Ammoniumacetat (pH 5,5) bis zum Gebrauch im Kühlschrank gelagert.

### 5.1.3 Herstellung der Inhibitorlösungen

Zur Angiotensinasenhemmung im Vollblut wurden zwei Inhibitorlösungen hergestellt.

Lösung A: 9,38 g $Na_2$EDTA (= 0,25 M) + 1 g 1,10-o-Phenanthrolin (= 0,05 M) + 0,2 g Neomycinsulfat auf 100 ml Ag. bidest.

Lösung B: 6,58 g Phenylmethansulfonylfluorid (= 0,378 M) gelöst in 100 ml Äthanol abs.

5.1.4 Zubereitung des Angiotensin II-Standards

Handelsübliches $Asp^1$-$Ile^5$-AT II enthält 10 $\pm$ 0,3 ng AT II, 10 mg Rindergamma-Globulin und 10 mg Neomycin. Dieses wurde in 10 ml 0,15 M Phosphatpuffer gelöst. In 1 ml der entstandenen Lösung befand sich 1 ng AT II. Diese Standardlösung wurde in 2 ml Portionen aufgeteilt und bis zum Gebrauch bei $-20^{\circ}C$ tiefgefroren.

5.1.5 Verdünnung von $^{125}J$-Tyrosyl-$Ile^5$AT II

Die vorgegebene Menge von 1 µCi wurde in 100 ml 0,15 M Phosphatpuffer, dem 100 mg bovines Gamma-Globulin und 100 mg Neomycinsulfat zugegeben waren, gelöst. 50 µl dieses Gemisches zeigten eine Aktivität von etwa 8000 cpm. Die gelöste Aktivität wurde in 10 und 5 ml Portionen aufgeteilt und bei $-20^{\circ}C$ eingefroren.

5.1.6 Herstellung der Dextran-Kohle-Lösung

2,5 g Aktivkohle und 0,25 g Dextran T 70 wurden in 100 ml 0,15 M Phosphatpuffer (pH 7,4) gegeben und 30 Minuten gerührt. Dieser Vorgang erfolgte im Eiswasserbad, die Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank bei $4^{\circ}C$. Kurz vor Gebrauch wurde die Lösung nochmals 15 Minuten bei $4^{\circ}C$ gerührt.

## 5.2 Durchführung der radioimmunologischen AT II-Bestimmung

### 5.2.1 Plasmagewinnung

Das während des Saralasintests entnommene venöse Blut (10,0 ml) wurde sofort in eisgekühlte Polypropylenröhrchen, die mit 0,5 ml Inhibitorlösung A und 0,1 ml Inhibitorlösung B (vgl. 5.1.3) beschickt waren, gegeben. Das Blut wurde mit den Inhibitoren sorgfältig durch Kippen gemischt und bis zum Zentrifugieren in Eiswasser aufbewahrt, sodann 10 Minuten mit 5000 U/min. bei $4^{o}C$ zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abgehoben und bei $-20^{o}C$ bis zur Aufarbeitung tiefgefroren.

### 5.2.2 Säulenchromatographie

Gewaschenes, in 0,2 M Ammoniumacetatlösung (pH 5,5) gelagertes Dowex wurde über eine Glasfritte gezogen. Das halbfeuchte Harz wurde in 4 g Portionen in die vorbereiteten Plastiksäulen (vgl. 5.1.1) gefüllt, deren Auslaufstutzen mit einem Dreiwegehahn verschlossen war. Die Chromatographiesäulen wurden nun mit 0,2 M Ammoniumacetatlösung (pH 5,5) aufgefüllt und mittels Spatel gründlich luftblasenfrei gerührt. Anschließend wurden die Säulen solange mit Ammoniumacetatlösung gespült bis der pH-Wert des Eluates exakt 5,5 betrug. Unmittelbar vor Einbringen des Plasmas in die Säule läßt man den Ammoniumacetat-Überstand bis knapp über die Dowex-Oberfläche auslaufen, wobei ein Trockenlaufen unbedingt vermieden werden muß.

Das aufgetaute und sich nun im Eiswasserbad befindende Plasma wurde mit 1 n HCL auf pH 5,5 eingestellt, 5 Minuten bei $4^{o}C$ und 5000 U/min. zentrifugiert und vom Überstand mittels Eppendorf-Pipette 4 ml Plasma auf die Säule aufgetragen. Sobald das dabei aufgewirbelte Dowex sedimen-

tiert ist, läßt man das Plasma unter Vermeidung des Trockenlaufens mit einer Flußgeschwindigkeit von 1 ml/min. durch das Harz perfundieren. Nun werden die Säulen zuerst mit 15 ml 0,2 M Ammoniumacetatlösung und danach mit 10 ml Aqua bidest. eiweißfrei gewaschen. Das an das Dowex gebundene Angiotensin wurde mit 25 ml eines Methanol-Ammoniak-Gemisches eluiert. Das Gemisch bestand zu vier Teilen aus absolutem Methanol und zu einem Teil aus 37%-igem Ammoniak. Das Eluat wurde in 50 ml Rundglas-Evaporationskolben aufgenommen, die vorher mit einem Methanol-Silikonöl-Gemisch 4 Stunden bei 240°C silikonisiert wurden. Mit dem Rotationsverdampfer wurde das Eluat bei 40°C Wassertemperatur getrocknet. Zur Wiederaufnahme des Trockenrückstandes aus dem Glaskolben wurde 1 ml einer 0,1%-igen Rinder-gamma-Globulin-Phosphatpuffer-Lösung (0,15 M, pH 7,4), der noch 0,2% Neomycinsulfat beigegeben war, verwendet. Nach gründlichem Vortexen wurde der gelöste Trockenrückstand mittels Eppendorf-Pipette möglichst quantitativ in Reagenzgläschen gegeben und 10 Minuten bei 4°C und 5000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein neues Reagenzgläschen dekantiert und bis zum Radioimmunoassay bei -20°C tiefgefroren.

### 5.2.3 Radioimmunoassay

Die Durchführung des Assays erfolgte in kleinen numerierten Zentrifugenröhrchen im Eiswasserbad. Je drei Röhrchen wurden für die Bestimmung der unspezifischen Bindung, der Gesamtaktivität und der spezifischen Bindung und 27 Stück für die Standardkurve benötigt.

Zunächst wurde in jedes Röhrchen 0,15 M Phosphatpuffer mit 0,1% Rinder-gamma-Globulin und 0,2% Neomycinsulfat (pH 7,4), pipettiert (genaue Mengenangaben siehe Tab. 2).

| Gl.-Nr | Glob.-$PO_4$-Puffer(µl) | $Asp^1$-$Ile^5$-ATII 1pg/µl (µl) | Extrakt (µl) | $^{125}J$-ATII (µl) | Antise-rum(µl) | Kohle (µl) | cpm | Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 3 | 450 | - | - | 50 | - | 100 | | unspezif. B. |
| 4 - 6 | 550 | - | - | 50 | - | - | | Ges.aktivit. |
| 7 - 9 | 400 | - | - | 50 | 50 | 100 | | spezif. Bdg. |
| 10 - 12 | 200 | 200 | - | 50 | 50 | 100 | | Standardk. |
| 13 - 15 | 300 | 100 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 16 - 18 | 330 | 70 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 19 - 21 | 350 | 50 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 22 - 24 | 375 | 25 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 25 - 27 | 385 | 15 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 28 - 30 | 390 | 10 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 31 - 33 | 395 | 5 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 34 - 36 | 397,5 | 2,5 | - | 50 | 50 | 100 | | -"- |
| 37 | 375 | - | 25 | 50 | 50 | 100 | | Extrakt in 4 |
| 38 | 350 | - | 50 | 50 | 50 | 100 | | verschiede- |
| 39 | 300 | - | 100 | 50 | 50 | 100 | | nen Konzen- |
| 40 | 200 | - | 200 | 50 | 50 | 100 | | trationen |

Tab. 2: Verfahrensprotokoll zum Radioimmunoassay

Beginnend bei Gläschen Nr. 10 wurde nun in jeweils drei Röhrchen eine gleiche Menge $Asp^1Ile^5AT$ II (Standard) gegeben. Begonnen wurde mit 200 µl. Es folgten 100, 70, 50, 25, 15, 10, 5 und 2,5 µl. In die restlichen Gläschen wurden vier verschiedene Konzentrationen (25, 50, 100 und 200 µl) des zu bestimmenden Extraktes pipettiert. Das Volumen in jedem Gläschen betrug genau 400 µl. Mit einer elektrischen Automatikpipette wurden noch 50 µl $^{125}J$ markiertes Angiotensin II und 50 µl lyophilisiertes in 0,15 M Phosphatpuffer gelöstes Antiserum hinzugefügt. Jede Probe wurde auf dem Vortex-Mischer gemischt und 16 bis 20 Stunden bei $4^{\circ}C$ im Kühlschrank inkubiert. Danach wurde zu jeder Probe 100 µl Dextran-

Kohle-Phosphatpuffer-Lösung (vgl. 5.1.6) pipettiert, anschließend gevortext und nach 10 Minuten Inkubation 10 Minuten bei 4°C und 5000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde quantitativ in ein neues Zentrifugengläschen dekantiert. Die Radioaktivität des vom Antiserum gebundenen mit $^{125}J$ markierten Angiotensins wurde in dem $\gamma$-Counter bestimmt.

### 5.2.4 Auswertung

Jede der neun verschiedenen Konzentrationen für die Standardkurve wurde 3-fach gemessen. Aus den drei Werten wurde der Mittelwert gebildet und jeweils gegen die entsprechende Menge eingesetztes Angiotensin II in pg halblogarithmisch aufgetragen. Für die Auswertung der Extraktproben fand nur der mittlere Bereich der Standardkurve, der eine Gerade darstellt, Verwendung. Für jede Probe wurden vier verschiedene Konzentrationen eingesetzt. Somit konnten auf der Standardkurve für jeweils vier unterschiedliche Impulse/min. die pg-Werte für AT II abgelesen werden, aus denen nach entsprechender Multiplikation die eingesetzte Angiotensin II Menge in pg/ml Extrakt berechnet werden konnte. Durch Division mit der auf die Säule aufgetragenen Plasmamenge in ml und anschließender Mittelwertsbildung wurde die Angiotensin II-Konzentration in pg/ml Plasma berechnet.

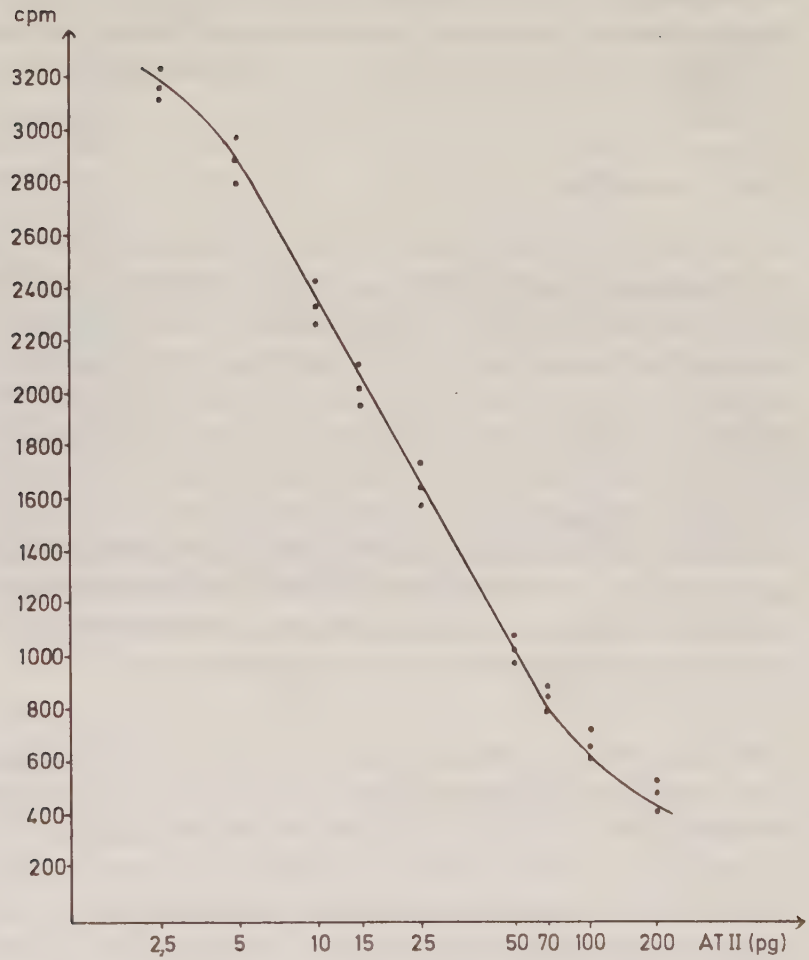


Abb.1: Standardkurve zur Angiotensin II - Bestimmung

# C) ERGEBNISSE

## 1. ZUR WIRKUNGSCHARAKTERISTIK VON SARALASIN AUF BLUTDRUCK, PLASMA-RENINAKTIVITÄT UND -ANGIOTENSIN II

Die sich aus Tabelle 1 ergebenden erheblichen Unterschiede in den klinischen Befunden (Ascites, Diuretikavorbehandlung, Blutdruckausgangslage, Begleitkrankheiten) wie auch die Serum-$Na^+$-Ausgangskonzentration lassen es von vornherein nicht zu, die Gruppe als homogen anzusehen, um die Resultate zu vereinheitlichen. Das erscheint auch wegen der unterschiedlichen Basis-Renin- und -AT II-Spiegel nicht gerechtfertigt. Es soll deshalb die Wirkungscharakteristik von Saralasin zunächst bei den Einzelpatienten dargestellt werden.

Patient 1

Bei Saralasinkonzentrationen von 1, 2 und 5 µg/kg/min blieb der Ausgangsblutdruck um 120/74 mmHg konstant. Erst bei einer Konzentration von 10 µg/kg/min kam es zum RR-Abfall, der sich bei steigender Inhibitorkonzentration bis auf 92/58 mmHg vergrößerte. Systolisch war eine Verringerung um 28 und diastolisch um 16 mmHg zu verzeichnen. Nach Infusionsende setzte der Blutdruckanstieg sehr langsam ein. Auch nach einer halben Stunde war der Ausgangsdruck systolisch noch nicht erreicht. Im Pulsverlauf traten keine größeren Schwankungen auf. Die Plasmareninaktivität war unter Saralasin mehr als verdoppelt und vergrößerte sich nach Absetzen des Inhibitors auf das Dreifache (20, 9 ng/ml/h - 48, 3 ng/ml/h - 61,3 ng/ml/h). Angiotensin II verfünffachte sich während der Saralasingabe und blieb auch nach Infusionsende fast unverändert erhöht (52, 6 pg/ml - 276 pg/ml - 254 pg/ml). (Siehe Abb. 2).

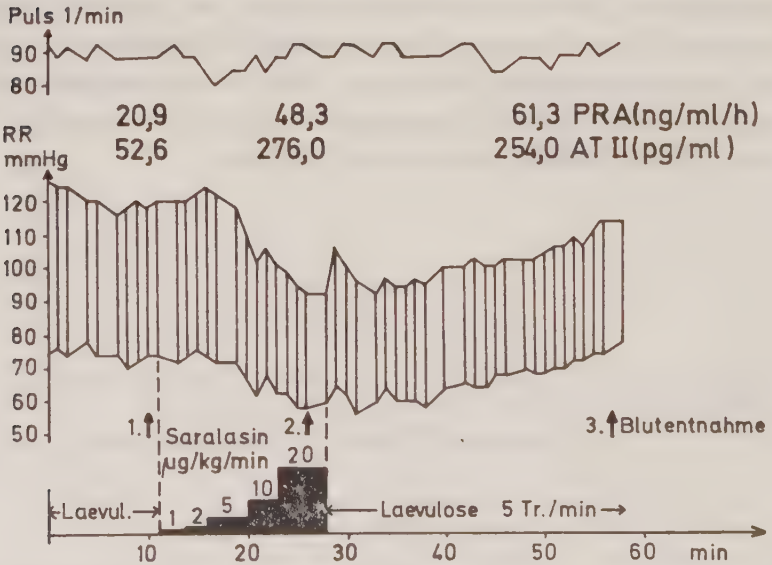


Abb.2: Infusionsprotokoll Patient 1

Patient 2

Der Kontrollblutdruck betrug 126/68 mmHg. Mit steigender Saralasinkonzentration zeigte sich ein langsamer aber stetiger RR-Abfall bis auf 110/58 mmHg. Der Puls blieb weitgehend um 80 Schl./min. konstant. Die Plasmareninaktivität erhöhte sich während der Saralasininfusion von 6,5 ng/ml/h auf 11,5 ng/ml/h und erreichte nach Infusionsende mit 13,7 ng/ml/h etwas mehr als den doppelten Ausgangswert. Der Angiotensin II Plasmaspiegel stieg während der Verabreichung des Inhibitors um mehr als das Doppelte von 18,5 pg/ml auf 41,1 pg/ml. 30 Minuten nach Beendigung der Infusion konnten 46,9 pg/ml gemessen werden. (Siehe Abb. 3)

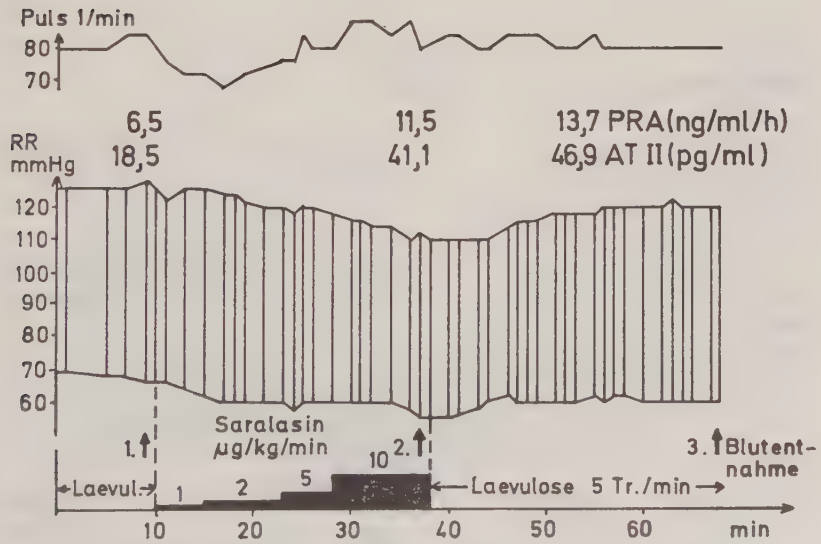


Abb. 3: Infusionsprotokoll Patient 2

Patient 3

Bei einem Ausgangsblutdruck von 102/66 mmHg erfolgte auf eine Saralasinkonzentration von 2 µg/kg/min ein geringfügiger systolischer Blutdruckabfall. Unter steigender Inhibitorkonzentration konnte eine Zunahme des RR-Abfalls beobachtet werden. Der niedrigste Blutdruckwert wurde mit 84/58 mmHg acht Minuten nach Infusionsende gemessen. Fünf Minuten später war der Kontrollblutdruck wieder erreicht. Der Puls schwankte zwischen 78 und 96 Schl./min. Die Plasmareninaktivität stieg unter Saralasin auf das Doppelte des Ausgangswertes und sank nach Infusionsende gering ab (54,9 ng/ml/h - 108,8 ng/ml/h - 95,9 ng/ml/h). Angiotensin II erreichte während der Infusion ebenfalls den doppelten Ausgangswert und erhöhte sich nach Infusionsende auf das Dreifache (58 pg/ml - 106,2 pg/ml - 163,6 pg/ml). (Siehe Abb. 4)

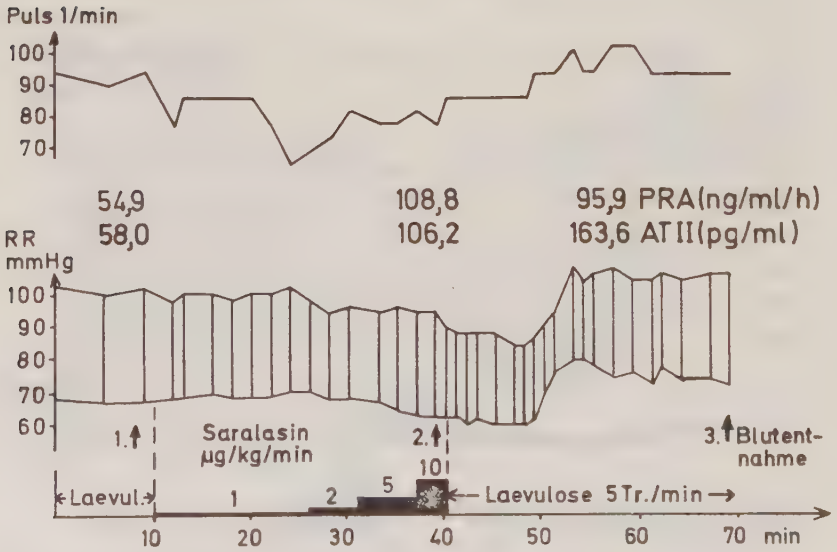


Abb.4: Infusionsprotokoll Patient 3

Patient 4

Der Ausgangsblutdruck von 156/76 mmHg stieg zu Beginn der Saralasininfusion auf 178/86 mmHg an. Bei steigender Inhibitorkonzentration zeigte sich ein ausgeprägter Blutdruckabfall, der systolisch 56 mmHg und diastolisch 18 mmHg betrug. Nach Infusionsende lag der Blutdruck im Mittel um 20 mmHg über dem Kontrollniveau. Der Puls blieb im Mittel gesehen konstant. Die extrem über 25 ng/ml/h erhöhte Plasmareninaktivität, die unter Saralasin weiter anstieg, konnte wegen Mangels an Plasma bedauerlicherweise nicht nachbestimmt und exakt quantifiziert werden. Der sehr hohe Angiotensin II-Wert stieg kräftig an. (97,6 pg/ml - 254 pg/ml - 342 pg/ml). (Siehe Abb. 5)

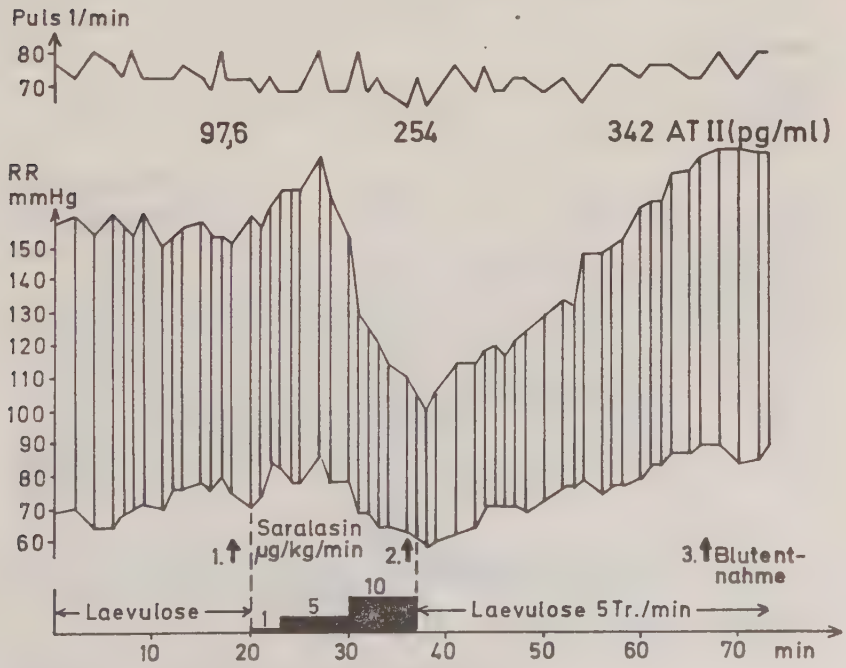


Abb.5: Infusionsprotokoll Patient 4

Patient 5

Der Ausgangsblutdruck von 138/94 mmHg zeigte während der gesamten Versuchsdauer deutliche Schwankungen, blieb im Mittel gesehen jedoch konstant. Im Pulsverlauf traten ebenfalls keine Änderungen auf. Die extrem erhöhte Plasmareninaktivität von 48,7 ng/ml/h stieg während der Saralasininfusion auf 66 ng/ml/h. Eine halbe Stunde nach Absetzen des Inhibitors konnte mit 100 ng/ml/h nochmals ein kräftiger Anstieg registriert werden. Der Angiotensin II-Plasmaspiegel von 69,1 pg/ml verdoppelte sich unter Saralasin auf 137,3 pg/ml und erreichte nach Infusionsende mit 189,9 pg/ml nahezu den dreifachen Ausgangswert. (Siehe Abb. 6)

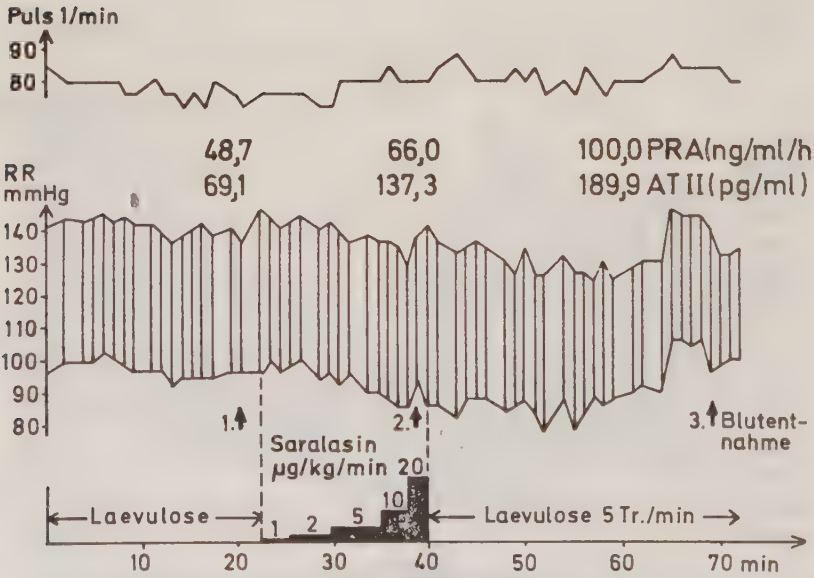


Abb.6: Infusionsprotokoll Patient 5

Patient 6

Der Kontrollblutdruck betrug 120/92 mmHg. Kurz nach Infusionsbeginn zeigte sich ein RR-Anstieg, der systolisch um maximal 18 mmHg und diastolisch um maximal 14 mmHg über dem Ausgangsblutdruck lag. Dieses Maximum wurde bei einer Saralasinkonzentration von 5 µg/kg/min erreicht. Unter Verdoppelung der Saralasinkonzentration sank der Blutdruck wieder ab und erreichte bei Infusionsende den Kontrollblutdruck. Während des Blutdruckanstiegs trat eine Pulsverlangsamung um etwa 10 Schl./min auf. Die Plasmareninaktivität sank von 8,0 ng/ml/h während der Infusion auf 5,7 ng/ml/h ab und erreichte 30 Minuten nach Infusionsende den Ausgangswert. Angiotensin II stieg unter dem Einfluß des Inhibitors auf fast das Doppelte, sank nach Absetzen der Infusion ab, blieb aber noch deutlich über dem Ausgangswert erhöht (22 pg/ml - 39,5 pg/ml - 30,6 pg/ml). (Siehe Abb. 7)

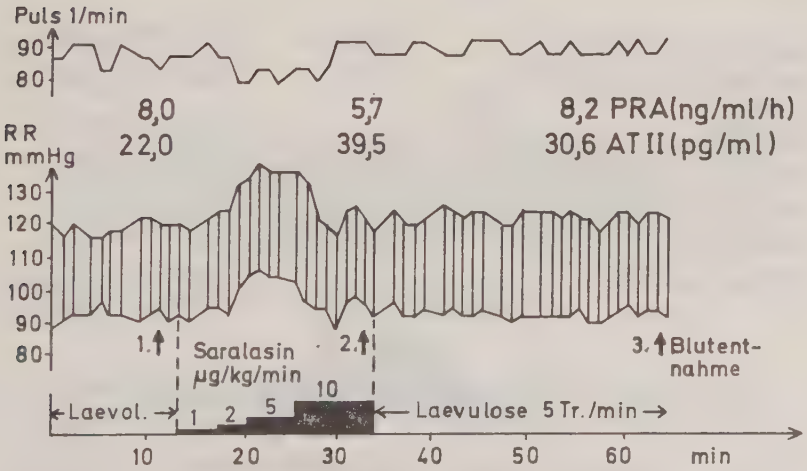


Abb.7: Infusionsprotokoll Patient 6

Patient 7

Der Kontrollblutdruck von 110/76 mmHg erhöhte sich unter 5 µg/kg/min Saralasin auf 126/88 mmHg und sank unter steigender Inhibitorkonzentration auf den Ausgangsblutdruck ab. Während der initialen Blutdruckerhöhung verlangsamte sich der Puls um 25 Schl./min. Die Plasmareninaktivität stieg während der Saralasininfusion von 11,1 ng/ml/h auf 13,5 ng/ml/h. Nach Beendigung der Infusion wurde mit 32,3 ng/ml/h der dreifache Ausgangswert erreicht. Die Angiotensin II-Werte stiegen kontinuierlich an. Ausgehend von 38,6 ng/ml wurden während der Infusion des Inhibitors 90,4 pg/ml und nach dem Absetzen 142 pg/ml gemessen. (Siehe Abb. 8)

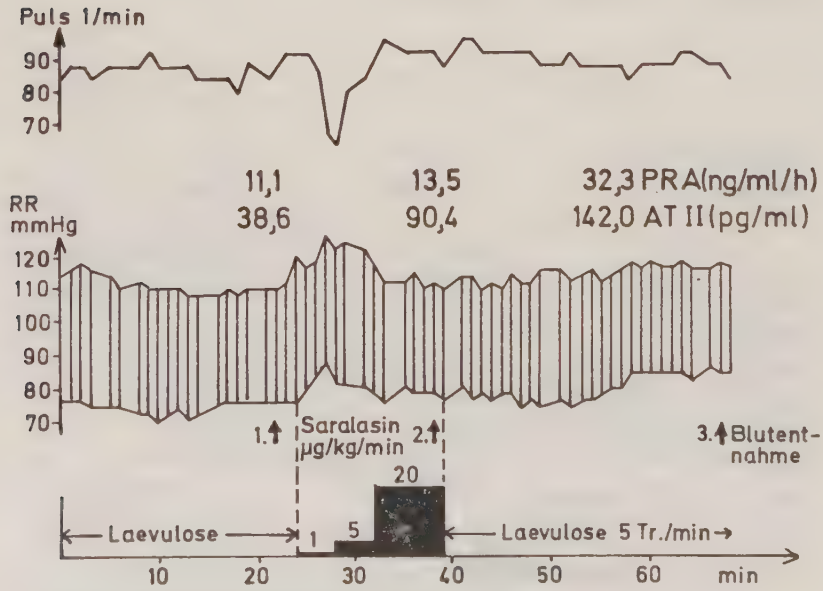


Abb. 8: Infusionsprotokoll Patient 7

Patient 8

Der Ausgangsblutdruck von 98/72 mmHg stieg wenige Minuten nach Infusionsbeginn bei einer Saralasinkonzentration von 2 µg/kg/min auf 108/86 mmHg. Bei unveränderter Saralasinkonzentration wurde nach fünf Minuten wieder der Kontrollblutdruck erreicht. Bei steigender Saralasinkonzentration bis maximal 20 µg/kg/min blieb der Blutdruck unbeeinflußt. Im Pulsverlauf war während der initialen RR-Erhöhung eine Verlangsamung um 12 Schl./min zu verzeichnen. Die Plasmareninaktivität von 5,7 ng/ml/h blieb während der Infusion gleich und stieg nach dem Absetzen der Infusion auf 7,7 ng/ml/h. Angiotensin II erhöhte sich unter Saralasin von 13,3 pg/ml auf 35,7 pg/ml und fiel nach Infusionsende auf 19,6 pg/ml ab. (Siehe Abb. 9)

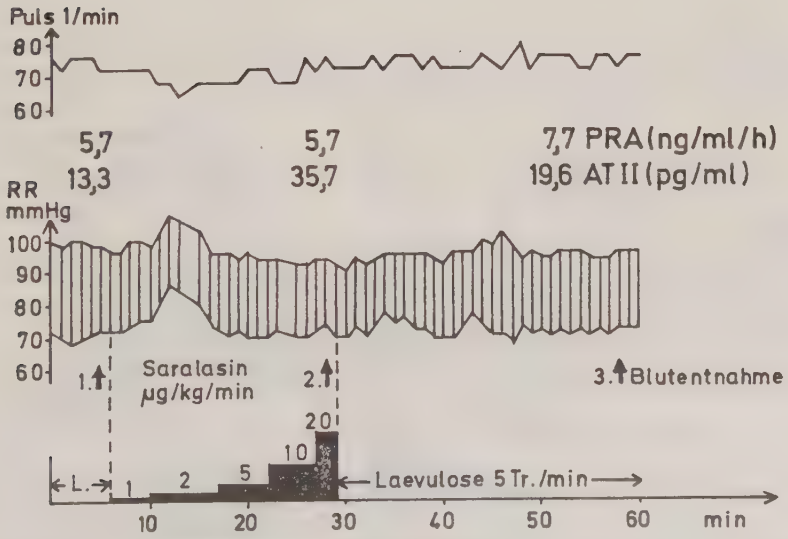


Abb.9: Infusionsprotokoll Patient 8

Patient 9

Der Kontrollblutdruck betrug 108/78 mmHg. Mit Beginn der Saralasin-infusion zeigte sich ein RR-Anstieg, der bei 5 µg/kg/min Saralasin 124/88 mmHg erreichte. Bei steigender Inhibitorkonzentration fiel der Blutdruck auf den Ausgangswert ab. Der Puls schwankte um 76 Schl./min. Die Plasmareninaktivität stieg unter Saralasin von 3,3 ng/ml/h auf 7,9 ng/ml/h und nach Infusionsende auf 11,8 ng/ml/h. Der Angiotensin II-Plasmaspiegel von 19,5 pg/ml zeigte unter dem Einfluß des Inhibitors eine erhebliche Zunahme. Während der Infusion wurden 107,5 pg/ml gemessen. Da dieser Wert im Vergleich zur PRA viel zu hoch erschien, wurde eine Kontrollbestimmung durchgeführt, die den vorliegenden Wert bestätigte (vgl. hierzu S. 30 ). (Siehe Abb. 10)

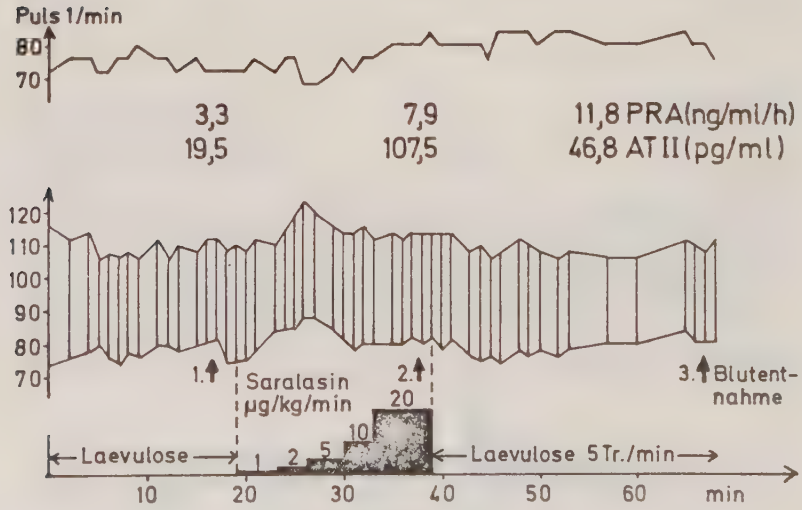


Abb.10: Infusionsprotokoll Patient 9

Patient 10

Der Ausgangsblutdruck von 96/60 mmHg stieg unter 5 µg/kg/min Saralasin auf 114/86 mmHg und fiel bei Verdoppelung der Saralasinkonzentration wieder auf den Kontrollblutdruck ab. Während des Blutdruckanstiegs war der Puls um etwa 8 Schl./min verlangsamt. Die sehr niedrige Plasmareninaktivität von 0,7 ng/ml/h blieb während der Infusion unverändert und sank nach Infusionsende auf 0,5 ng/ml/h ab. Angiotensin II stieg dagegen unter Saralasin auf den fünffachen Ausgangswert und erreichte diesen wieder nach dem Absetzen des Inhibitors. (6,0 pg/ml - 30,3 pg/ml - 6,1 pg/ml). Der im Vergleich zur PRA von 0,7 ng/ml/h zu hoch erscheinende AT II-Wert von 30,3 pg/ml wurde zur Kontrolle ein zweites Mal bestimmt, wobei das vorliegende Ergebnis bestätigt werden konnte (vgl. hierzu S. 30 ). (Siehe Abb. 11)

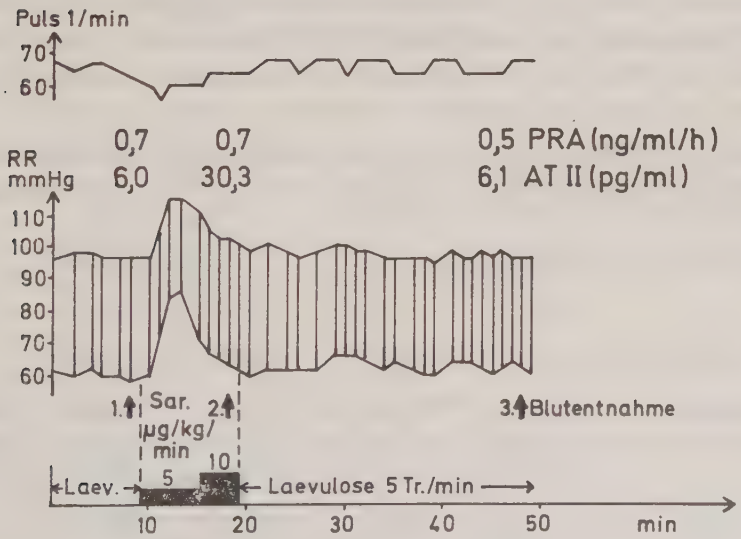


Abb.11: Infusionsprotokoll Patient 10

## 2. ZUR CHARAKTERISIERUNG VON "RESPONDERN" UND "NON-RESPONDERN"

### 2.1 hinsichtlich Blutdruckverhalten

Frühere Untersucher haben keine einheitlichen Richtlinien zur Beurteilung der Frage angegeben, was als Saralasin-positiv (Responder) oder Saralasin-negativ (Non-Responder) anzusehen ist. Streeten et al. bezeichnen einen Probanden als Responder, wenn der Blutdruckabfall unter Saralasin systolisch mehr als 10 mmHg und diastolisch mehr als 7 mmHg beträgt (53, 55).

Schroeder et al. (47) und Mulrow und Noth (38) geben keine exakte Definition. Schroeder et al. sprechen bei einer Abnahme des arteriellen Mitteldruckes um 7 mmHg von einem "definite fall in mean blood pressure" (47). Röckel et al. definieren die "Depressor-Reaktion" durch Abfall des arteriellen Mitteldruckes um mehr als 10 mmHg (46). Entsprechend wurden bei den eigenen Untersuchungen die Patienten, die während der Saralasininfusion einen Abfall des arteriellen Mitteldruckes um mehr als 10 mmHg zeigten, als Responder eingestuft. Alle anders reagierenden Patienten wurden als Non-Responder bezeichnet. Der arterielle Mitteldruck wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Mittlerer arterieller Blutdruck} = RR_{diast.} + \frac{RR_{syst.} - RR_{diast.}}{3}$$

Definitionsgemäß wurden die Patienten in 2 Gruppen zusammengefaßt.

Gruppe 1 besteht aus den Patienten 1 bis 4, da sie als Responder einzuordnen sind. Die arteriellen Mitteldrücke fielen unter Saralasin um Werte zwischen 11, 4 und 30, 7 mmHg ab. Die maximalen Blutdruckabfälle lagen systolisch zwischen 16 und 56 mmHg und diastolisch zwischen 8 und 18 mmHg. (Tab. 3 und Abb. 12)

| Patient | Kontroll-RR mmHg | max. systol. RR-Diff. | max. diastol. RR-Diff. | mittl. arteriell. Kontroll-RR | max. Diff. mittl. art. RR |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 120/74 | -28 | -16 | 89,3 | -20 |
| 2 | 126/68 | -16 | -10 | 87,3 | -12 |
| 3 | 102/66 | -18 | -8 | 78 | -11,4 |
| 4 | 156/76 | -56 | -18 | 102,7 | -30,7 |

Tab.3: Kontrollblutdruck und maximale Blutdruckdifferenzen der Responder

Gruppe 2 enthält die Non-Responder. Bei den Patienten 6 bis 10 verursachte Saralasin einen initialen Blutdruckanstieg, der nur wenige Minuten anhielt. Unter ansteigender Inhibitorkonzentration wurde der Kontrollblutdruck erreicht. In einem Fall (Pat. 5) kam es zu keiner erkennbaren Blutdruckänderung. (Siehe Tab. 4 und Abb. 12)

| Patient | Kontroll-RR mmHg | max. systol. RR-Diff. | max. diastol. RR-Diff. | mittl. arteriell. Kontroll-RR | max. Diff. mittl. art. RR |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 138/94 | 0 | 0 | 108,7 | 0 |
| 6 | 120/92 | +18 | +14 | 101,3 | +15,4 |
| 7 | 110/76 | +16 | +12 | 87,3 | +13,4 |
| 8 | 98/72 | +10 | +14 | 80,7 | +12,6 |
| 9 | 108/78 | +16 | +10 | 88 | +12 |
| 10 | 96/60 | +18 | +26 | 72 | +23,3 |

Tab.4: Kontrollblutdruck und maximale Blutdruckdifferenzen der Non-Responder

Abb.12: Blutdruckverhalten unter Saralasin

## 2.2 hinsichtlich Renin- und AT II-Ausgangsspiegel

Die Responder wiesen in 3 Fällen extrem erhöhte PRA-Basiswerte auf (20,9 ng/ml/h; 55 ng/ml/h; bei Pat. 4 konnte der über 25 ng/ml/h liegende PRA-Wert zur genauen Quantifizierung wegen Mangels an Plasma nicht nachbestimmt werden). In einem Fall lag die PRA mit 6,5 ng/ml/h nur gering über dem Normbereich. Bei den Non-Respondern war die Plasmareninaktivität in der Mehrheit der Fälle deutlich niedriger. Zwei Werte lagen im Normbereich (0,7 und 3,3 ng/ml/h) und drei waren erhöht

(5, 7 ng/ml/h; 8, 0 ng/ml/h; 11, 1 ng/ml/h). Nur bei Pat. 5 wurde mit 48, 7 ng/ml/h eine extrem erhöhte PRA gemessen.

Die Angiotensin II-Plasmaspiegel (basal) waren bei den Respondern mit Ausnahme von Pat. 2 (18, 5 ng/ml) mäßiggradig erhöht (52, 6; 58; 97, 6 pg/ml). Bei den Non-Respondern konnten dagegen in 4 Fällen Normalwerte (22; 13, 6; 19, 5 und 6 pg/ml) bestimmt werden. Nur in zwei Fällen war AT II ebenfalls mäßig erhöht (69 und 38, 6 pg/ml). Blutdrucksenkungen traten demnach vor allem bei hohen endogenen AT II-Plasmaspiegeln auf. (Siehe Abb. 13)

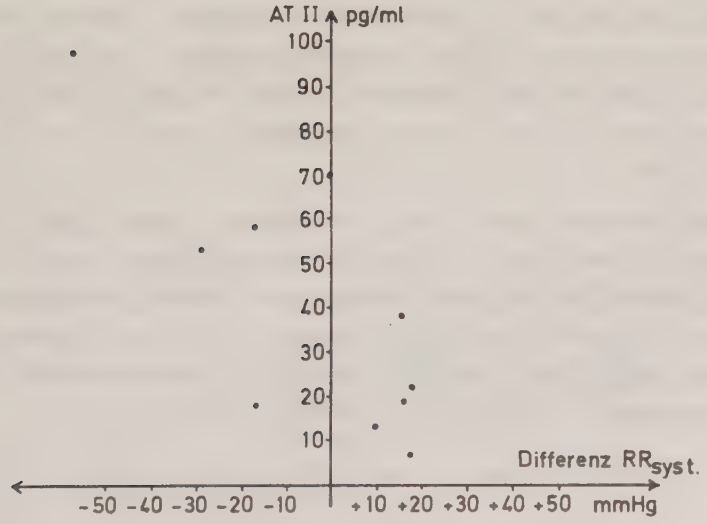


Abb.13: Maximale systolische Blutdruckdifferenzen unter Saralasin in Abhängigkeit vom AT II-Plasmaspiegel

Bei im Normbereich liegenden oder nur gering erhöhten AT II-Werten zeigte sich in den meisten Fällen ein initialer Blutdruckanstieg, der noch während der Infusion in den Kontrollbereich zu Beginn der Testung abfiel.

## 2.3 hinsichtlich Verhalten von Renin und Angiotensin II auf Saralasin

Der AT II-Inhibitor führte bei Respondern und Non-Respondern am Ende der Infusionsperiode zu einem Anstieg des AT II-Wertes um das zwei- bis fünffache. Auch die Plasmareninaktivität stieg bei den Respondern um das 1,8- bis 2,3-fache des Ausgangsspiegels. Bei den Non-Respondern konnten dagegen bei der Hälfte der Patienten fallende oder gleichbleibende PRA-Werte gemessen werden. In zwei Fällen verursachte Saralasin einen geringen Anstieg um das 1,2- und 1,4-fache. Lediglich ein Patient zeigte eine Erhöhung der PRA um etwas mehr als das Doppelte. Nach Infusionsende war das Verhalten sehr uneinheitlich. Sowohl für PRA als auch für AT II waren gering bis stark ansteigende und fallende Werte zu verzeichnen. (Siehe Abb. 14)

In einigen Fällen erschien AT II im Vergleich zu PRA relativ überhöht. Diese AT II-Werte wurden in einer Kontrollbestimmung nachgeprüft, wobei die gleichen Resultate erzielt werden konnten. Es ist nicht auszuschließen, daß eine partielle Kreuzreaktion des Saralasins mit dem Angiotensin II-Antikörper besteht (25). Eine genaue Nachprüfung dieser Hypothese ist jedoch nicht erfolgt.

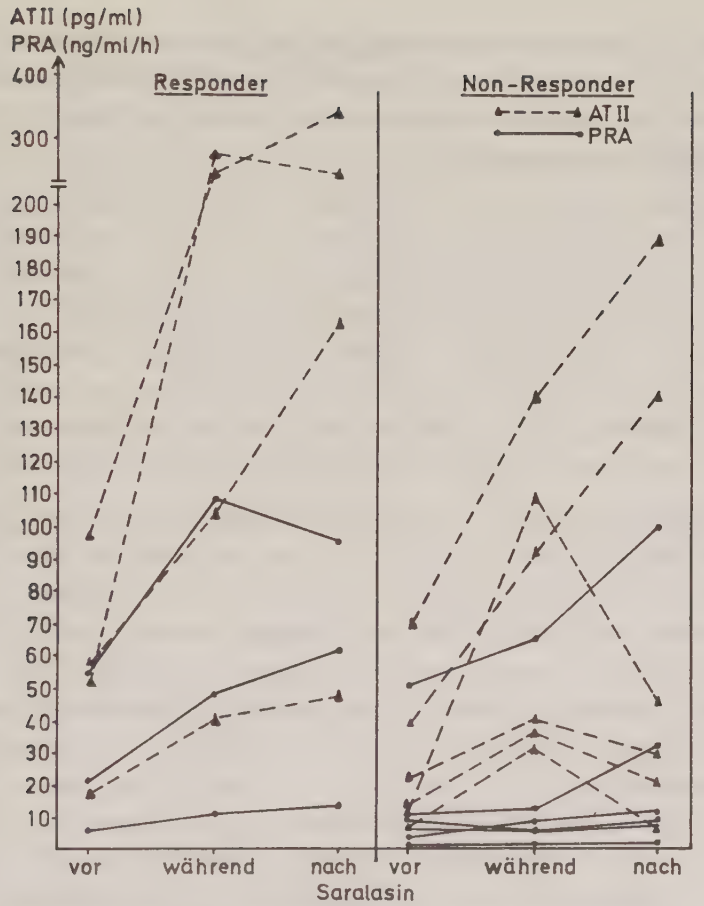


Abb. 14: Wirkung von Saralasin auf die Plasmareninaktivität den Angiotensin II-Plasmaspiegel

## 2.4 hinsichtlich Vorhandenseins oder Fehlens von Ascites

Sowohl bei den Respondern als auch den Non-Respondern fanden sich Kranke mit mehr oder weniger ausgeprägtem oder fehlendem Ascites. Das bedeutet, daß die Saralasinwirkung von der Schwere des klinischen Zustandsbildes unabhängig ist.

## D) DISKUSSION

Vom amerikanischen Physiologen Davis wurde im Jahre 1962 erstmals die Vermutung aufgestellt, daß die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems bei Leberinsuffizienz eine wesentliche Bedeutung in der Blutdruckhomöostase besitzen müßte, da andernfalls eine Hypotonie des Blutdrucks zu erwarten wäre (18). Die Nachprüfung dieses Konzepts wurde möglich mit der Einführung spezifischer Angiotensininhibitoren (19). Einer Vielzahl von Untersuchungen bei Hypertoniepatienten zum Konzept der AT II-Abhängigkeit stehen bei Leberkranken nur Untersuchungen von drei Arbeitsgruppen Schroeder et al. (47), Mulrow und Noth (38) und Klaus et al. (27) gegenüber.

So fanden Schroeder und Mitarbeiter bei allen 6 Lebercirrhosepatienten mit Ascites unter Salzrestriktion einen Blutdruckabfall. Der durchschnittliche arterielle Mitteldruck fiel von 77 mmHg auf 58,3 mmHg ab. Bei der Hälfte dieser Patienten wurde der niedrigste Blutdruck bei einer Saralasinkonzentration von 1,0 µg/kg/min erreicht. Es lagen keine weiteren Angaben darüber vor, bei welcher Saralasinkonzentration die übrigen Patienten reagierten. Nach Salzbelastung (siehe S. 34 ), die bei 5 dieser Patienten durchgeführt wurde, trat in 4 von 5 Fällen ebenfalls ein Abfall des arteriellen Mitteldruckes um 7 bis 13 mmHg auf. Die Saralasinkonzentration betrug dabei 10 µg/kg/min. Der fünfte Patient ließ keine signifikante Blutdruckänderung erkennen. Zwei Lebercirrhosen ohne Ascites zeigten bei der Saralasininfusion unter Salzrestriktion einen Blutdruckanstieg. Mulrow und Noth fanden bei 2 von 6 Lebercirrhosen mit Ascites unter Saralasininfusion einen Blutdruckabfall, der systolisch 15 bzw. 10 mmHg betrug. Die Saralasindosierung, bei der es zum RR-Abfall kam, wurde nicht angegeben. In 3 Fällen blieb der Blutdruck unverändert, in einem Fall erfolgte ein systolischer Blutdruckanstieg

um 12 mmHg. Über die diastolischen Blutdruckwerte wurden keine Angaben gemacht.

Klaus und Mitarbeiter berichteten über einen Einzelpatienten mit dekompensierter Lebercirrhose und Ascites, bei dem die Saralasininfusion in einer Dosierung von 4, 2 µg/kg/min über 20 Minuten einen Blutdruckabfall um 30/15 mmHg verursachte.

Die hier dargelegten eigenen Untersuchungsergebnisse zeigen in 4 von 10 Fällen einen Abfall des arteriellen Mitteldruckes um 11, 4 bis 30, 7 mmHg, in einem Fall keine Blutdruckänderung und in 5 Fällen einen initialen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um 12 bis 23, 3 mmHg. Ascitesnachweis scheint nach unseren Befunden auf die Saralasinwirkung ohne Einfluß zu sein (siehe S. 32 ), was im Gegensatz zu den Angaben von Schroeder et al. steht. Schroeder et al. konnten bei allen Cirrhosekranken mit Ascites einen Blutdruckabfall beobachten. Mulrow und Noth berichteten dagegen über 6 Ascitespatienten, die in vier Fällen unter Saralasininfusion ebenfalls keinen Blutdruckabfall zeigten.

Was die Bewertung dieser vergleichenden Untersuchung angeht muß berücksichtigt werden, daß die Untersuchungsbedingungen sehr unterschiedlich waren. Schroeder et al. setzten alle Medikamente ab und verabreichten 3 bis 5 Tage lang eine Diät von 10 mval $Na^+$/Tag. Ein zweiter Versuch wurde mit einem Teil dieser Patienten unternommen, nachdem über 3 Tage eine Kochsalzbelastung mit 150 bis 190 mval $Na^+$/Tag erfolgt war. Mulrow und Noth setzten mindestens 2 Tage vorher alle Diuretika ab. Klaus et al. führten vor dem Saralasintest eine Clearanceuntersuchung durch, unter der eine Natriumbelastung mit 500 ml isotoner NaCl-Lösung stattfand. Auch die Saralasininfusion selbst war hinsichtlich Konzentration und Zeitdauer uneinheitlich. So infundierten Schroeder et al. beginnend bei 0, 1 µg/kg/min über 1, 0 und bei fehlender Reaktion bis 10 µg/kg/min jeweils eine Stunde lang. Mulrow und Noth infundierten 4 mal 15 Minuten bei 1, 2, 10 und 20 µg/kg/min. Klaus et al. verabreichten 20 Minuten lang

Saralasin mit einer Konzentration von 4, 2 µg/kg/min. Bei den eigenen Untersuchungen wurde mit einer Konzentration von 1, 0 µg/kg/min begonnen, die dann über 2, 5 und 10 bis 20 µg/kg/min gesteigert wurde. In einigen Fällen wurde eine Konzentrationsstufe übersprungen. Die gesamte Infusionsdauer betrug 10 bis 30 Minuten, wobei für die einzelne Dosis mindestens 2 und höchstens 16 Minuten aufgewendet wurden. Die Gesamtdosis Saralasin, die pro Patient infundiert wurde, lag zwischen 5, 3 und 14 mg. Für die anderen Untersucher konnte die Gesamtdosis nur für ein fiktives Körpergewicht von 70 kg berechnet werden, da exakte Angaben hierzu fehlten. So verabreichten Schroeder et al. eine Gesamtmenge von 4, 6 bis 47 mg. Mulrow und Noth infundierten 35 mg Saralasin und Klaus et al. 5, 9 mg.

Schroeder et al. konnten bei allen Lebercirrhosen mit Ascites sowohl unter Salzrestriktion als auch unter Salzbelastung einen bis zu vierfachen Anstieg der PRA nachweisen. Nach Infusionsende war PRA nur noch gering über die Ausgangsspiegel erhöht. Bei den beiden Patienten ohne Ascites war die PRA durch Saralasin nicht beeinflußbar. Mulrow und Noth fanden in 4 von 6 Fällen einen Anstieg der Plasmareninaktivität um das 2- bis 8-fache, in einem Fall ein Absinken auf die Hälfte und in einem weiteren Fall eine 5%-ige Erhöhung. Nach Beendigung der Infusion fielen die durch Saralasin angestiegenen PRA-Werte in 2 Fällen wieder deutlich ab. In den anderen Fällen zeigte sich ein geringer Abfall. Die PRA-Basisspiegel wurden dabei in keinem Fall erreicht. Die unter Saralasin in einem Fall bereits abgefallene PRA zeigte nach Infusionsende eine weitere Abnahme um 20%. Klaus et al. beobachteten bei ihrem Einzelpatienten einen PRA-Abfall von 48 auf 34 ng/ml/h. Nach Absetzen des Inhibitors wurde der Ausgangsspiegel wieder erreicht. Bei den eigenen Untersuchungen wurde durch Saralasin bei den Respondern ein deutlicher Anstieg der Plasmareninaktivität ausgelöst. Bei den Non-Respondern erfolgte kein oder ein nur geringer Anstieg. Nur in einem Fall verdoppelte sich die PRA. Nach Infusionsende wurden steigende, fallende und gleichbleibende Werte gemessen.

Schroeder et al. konnten bei 5 von 6 Patienten, die mit einem Blutdruckabfall reagierten, erhöhte PRA-Werte (4, 10, 14, 14, 18 ng/ml/h) nachweisen. Bei einem Responder und den beiden Lebercirrhosen ohne Ascites (Non-Responder) lag die Plasmareninaktivität im Normbereich (1, 3, 3 ng/ml/h). Demnach hatten die meisten Probanden, die mit einem Blutdruckabfall reagierten, erhöhte Reninausgangswerte. Schroeder et al. sehen deshalb einen Zusammenhang zwischen erhöht gefundener PRA und dem Blutdruckabfall unter Saralasin. Mulrow und Noth fanden bei den beiden Lebercirrhosen, die mit einem Blutdruckabfall reagierten, gering erhöhte Reninbasisspiegel. Bei zwei weiteren Patienten, die keine Blutdruckänderung zeigten, lag die PRA etwa in der gleichen Höhe. Die Untersucher folgern daraus, daß erhöhte basale PRA-Werte keine Voraussage über die zu erwartende Blutdruckreaktion unter Saralasin zulassen. Der Lebercirrhosepatient, über den Klaus et al. berichteten, wies eine ausgeprägte Erhöhung der basalen Plasmareninaktivität auf, was nach Meinung der Autoren darauf hinweist, daß die erhöhte PRA und AT II-Konzentration in diesem Falle den normalen Blutdruck aufrecht erhielt. Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß bei allen Respondern, ausgenommen Patient 2, für PRA extrem überhöhte und für AT II mäßiggradig erhöhte Basalwerte gemessen werden konnten. Im Gegensatz dazu lagen bei den Non-Respondern diese Plasmaspiegel in den meisten Fällen deutlich niedriger. Lebercirrhosepatienten mit extrem erhöhten PRA- und mäßig erhöhten AT II-Werten reagierten demnach in der Mehrheit der Fälle unter Saralasin mit einem Blutdruckabfall. Bei diesen Patienten scheint demnach Angiotensin II an der Blutdruckregulation entscheidend beteiligt zu sein. Voraussagen auf das zu erwartende Blutdruckverhalten unter Saralasin sind - in Übereinstimmung mit Mulrow und Noth - auch bei extrem erhöhten Renin- und AT II-Werten nicht möglich. Ob normale oder nur ganz gering erhöhte AT II-Plasmaspiegel in die Blutdruckregulation bei normotonen Leberkranken integriert sind, läßt sich anhand der verwendeten Prüfsubstanz mit Angiotensin II-Inhibitor-Charakter nicht entscheiden.

Bei der Deutung der vorliegenden Ergebnisse müssen noch folgende Aspekte berücksichtigt werden:

Der AT II-Inhibitor Saralasin besitzt nicht nur AT II-antagonistische, sondern auch AT II-agonistische Eigenschaften, die unter bestimmten Bedingungen überwiegen und zu einem Anstieg des Blutdrucks führen. Auch von anderen Untersuchern im Rahmen der Testung Angiotensin-abhängiger Hypertonien wurde diese substanzspezifische Wirkung erkannt und diskutiert (13, 25, 28). Da enge Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System und dem sympathischen Nervensystem bestehen, wäre auch eine direkte Wirkung des Saralasins auf das zentrale oder periphere autonome Nervensystem mit einer gesteigerten Katecholaminfreisetzung denkbar (12, 36, 45). Auch der Salz- und Wasserhaushalt ist ein wichtiger Faktor in der Blutdruckregulation. So kommt der Natriumbilanz wahrscheinlich eine große Bedeutung für den Ablauf des Saralasintestes zu (1, 2, 31, 44, 51). Bei dem Fehlen der $Na^+$-Ausscheidungsmessung bei unseren Kranken und der heterogenen Bedingungen (Diuretika, Diuretika-Kombinationen, Dosierung), kann diese Frage nicht geklärt werden.

## E) ZUSAMMENFASSUNG

Bei 10 Patienten mit Lebercirrhose (7 mit und 3 ohne Ascites) und Behandlung mit Diuretika (n = 8) und $Na^+$-Mangel-Diät (20 mval, n = 9) wurde das Blutdruckverhalten bei Infusion des Angiotensin II-Inhibitors Saralasin geprüft. Die Substanz wurde hierbei in steigender Konzentration beginnend bei 1,0 µg/kg/min über 2, 5, 10 und zum Teil 20 µg/kg/min infundiert. Plasma-Reninaktivität und -Angiotensin II wurden radioimmunologisch gemessen.

In 4 Fällen zeigte sich ein Abfall des arteriellen Mitteldruckes um 11,4 bis 30,7 mmHg (Responder). In einem Fall blieb der Blutdruck unverändert und in 5 Fällen trat ein kurzfristiger initialer Blutdruckanstieg auf, der noch während der Infusion wieder auf das Kontrollniveau abfiel (Non-Responder).

Aufgrund der Saralasinwirkung besteht nur eine angedeutete Abhängigkeit des Blutdruckverhaltens von der Höhe der basalen Plasma-Renin- und -Angiotensin II-Spiegel. Auch Patienten mit erhöhten Renin- und AT II-Werten können unter Saralasin einen Blutdruckabfall vermissen lassen. Dies läßt die Rolle des Renin-Angiotensin-Systems in der Blutdruckregulation Leberkranker in normotonen Druckbereichen weniger eindeutig erscheinen, als bisher vermutet wurde. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Vielzahl anderer an der Blutdruckregulation beteiligter Faktoren auch bei Lebercirrhosen eine prädominierende Bedeutung besitzen.

Herrn Prof. Dr. H. WERNZE danke ich recht herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. H.J. SPECH, der mir bei der praktischen Durchführung der Saralasinteste hilfreich zur Seite stand.

## F) LITERATUR


| | | |
|---|---|---|
| 1 | Anderson, G.H.,<br>Dalakos, Th.G.,<br>Elias, A.,<br>Tomycz, N.,<br>Streeten, D.H.P. | Diuretic Therapy and Response of Essential Hypertension to Saralasin.<br>Ann. Intern. Med. 87, 183 (1977). |
| 2 | Anderson, G.H.,<br>Streeten, D.H.P.,<br>Dalakos, Th.G. | Pressor Response to 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II (Saralasin) in Hypertensive Subjects.<br>Circ. Res. 40, 243 (1977). |
| 3 | Ayers, C.R.,<br>Vaughan, E.D.,<br>Yancey, M.R.,<br>Bing, K.T.,<br>Johnson, C.C.,<br>Morton, C. | Effect of 1-Sarcosin-8-Alanine Angiotensin II and Converting Enzyme Inhibitor on Renin Release in Dog Acute Renovascular Hypertension.<br>Circ. Res. Supp I, 34 u. 35, 27 (1974). |
| 4 | Baer, L.,<br>Parra-Carrillo, J.Z.,<br>Radichevich, I.,<br>Williams, G.S. | Detection of Renovascular Hypertension with Angiotensin II Blockade.<br>Ann. Intern. Med. 86, 257 (1977). |
| 5 | Beckerhoff, R.,<br>Vetter, W.,<br>Furrer, J.,<br>Nussberger, J.,<br>Schmied, U.,<br>Siegenthaler, W. | Angiotensinblockade mit Saralasin.<br>Dtsch. Med. Wschr. 101, 398 (1976). |
| 6 | Beckerhoff, R.,<br>Vetter, W.,<br>Furrer, J.,<br>Tuma, J.,<br>Zaruba, K.,<br>Vetter, H.,<br>Siegenthaler, W. | Einfluß des Angiotensin - Antagonisten Saralasin (1-Sar-8-Ala-Angiotensin II) auf den Blutdruck bei sekundärer Hypertonie.<br>Schweiz. Med. Wschr. 106, 1738 (1976). |

| | | |
|---|---|---|
| 7 | Brown, J.J.,<br>Brown, W.C.B.,<br>Fraser, R.,<br>Lever, A.F.,<br>Morton, J.J.,<br>Robertson, J.I.S.,<br>Rosei, E.A.,<br>Trust, P.M. | The Effects of Saralasin, an Angiotensin II Antagonist, on Blood Pressure and the Renin-Angiotensin-Aldosterone-System in Normal and Hypertensive Subjects.<br>Aust. N.Z.J.Med.Supp. 3.6, 48 (1976). |
| 8 | Brunner, H.R.,<br>Gavras, H.,<br>Laragh, J.H.,<br>Keenan, R. | Angiotensin II Blockade in Man by Sar-1-Ala-8-Angiotensin II for Understanding and Treatment of High Blood Pressure.<br>Lancet 2, 1045 (1973). |
| 9 | Brunner, H.R.,<br>Gavras, H.,<br>Laragh, J.H.,<br>Keenan, R. | Hypotensive Effects of Angiotensin II Blockade in Man: Comparison with Propranolol.<br>Circ. 48, Supp. 4, 72 (1973). |
| 10 | Bühler, F.R.,<br>Laragh, J.H.,<br>Vaughan, E.D.,<br>Brunner, H.R.,<br>Gavras, H.,<br>Baer, L. | Antihypertensive Action of Propranolol. Specific Antirenin Responses in High and Normal Renin Forms of Essential Renal, Renovascular and Malignant Hypertension.<br>Am. J.Cardiol 32, 511 (1973). |
| 11 | Bühler, F.R.,<br>Laragh, J.H.,<br>Baer, L.,<br>Vaughan, E.D.,<br>Brunner, H.R. | Propranolol Inhibition of Renin Secretion.<br>New Engl. J.Med. 287, 1209 (1972). |
| 12 | Bumpus, F.M.,<br>Khosla, M.C. | Inhibition of the Pressor and Aldosterone-Releasing Effects of Angiotensin II .<br>Clin. Sci.Molec. Med. 48, 15 (1975). |
| 13 | Case, D.B.,<br>Wallace, J.M.,<br>Keim, H.J.,<br>Sealey, J.E.,<br>Laragh, J.H. | Usefulness and Limitations of Saralasin, a Partial Competitive Agonist of Angiotensin II, for Evaluating the Renin and Sodium Factors in Hypertensive Patients.<br>Am. J.Med. 60, 825 (1976). |

14 Collier, J.G., Robinson, B.F., Vane, J.R. — Reduction of Pressor Effects of Angiotensin by Synthetic Nonapeptid (BPP 9a SQ 20, 882) which Inhibits Converting Enzyme. Lancet 1, 72 (1973).

15 Dass, B.K., Chaudhury, R.R., Chhuttani, P.N., Saini, V.K., Datta, D.V. — Plasma Angiotensin Activity in Cirrhosis of the Liver and Idiopathic Portal Hypertension. Indian J. Med. Res. 64, 418 (1976).

16 Davis, J.O., Freeman, R.H., Johnson, J.A., Spielman, W.S. — Agents which Block the Action of the Renin-Angiotensin System. Circ. Res. 34, 279 (1974).

17 Davis, J.O., Freeman, R.H., Watkins, B.E., Stephens, G.A., Williams, G.M. — Angiotensin II Blockade and the Functions of the Renin-Angiotensin System. Prog. biochem. Pharmacol. 12, 1 (1976).

18 Davis, J.O., Hartroft, P.M., Titus, E.O., Carpenter, C.C.J., Ayers, C.R., Spiegel, H.E. — Role of the Renin-Angiotensin System in the Control of Aldosterone Secretion. J. Clin. Invest. 41, 378 (1962).

19 Ganten, D. Gross, F. — Angiotensin-Antagonisten zur Diagnostik und Behandlung des reninabhängigen Hochdrucks. Med. Klin. 71, 2043 (1976).

20 Gavras, H., Brunner, H.R., Laragh, J.H., Sealey, J.E., Gavras, J., Vukovich, R.A. — An Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Identify and Treat Vasoconstrictor and Volume Factors in Hypertensive Patients. New. Engl. J. Med. 291, 817 (1974).

21 Gavras, H., Brunner, H.R., Vaughan, E.D., Laragh, J.H. — Angiotensin-Sodium Interaction in Blood Pressure Maintenance of Renal Hypertensive and Normal Rats. Science 180, 1369 (1973).

22 Genest, J., Boucher, R., Champlaus, J. De., Veyrat, R., Chretien, M., Biron, P., Tremblay, G., Roy, P., Cartier, P.
Studies on the Renin-Angiotensin System in Hypertensive Patients. Can. Med. Assoc. J. 90, 263 (1964).

23 Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., Summerville, W. W.
Studies on Experimental Hypertension. J. Exp. Med. 59, 347 (1934).

24 Guyton, A. C., Cowley, Jr., A. W., Coleman, T. G.
Interaction Between the Separate Pressure Control Systems in Normal Arterial Pressure Regulation and in Hypertension. Hypertension '72, Genest, J., Koiw, E., Springer -Verlag Berlin.

25 Hollenberg, N. K., Williams, G. H., Burger, B., Ishikawa, I., Adams, D. F.
Blockade and Stimulation of Renal, Adrenal and Vascular Angiotensin II Receptors with 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II in Normal Man. J. Clin. Invest. 57, 39 (1976).

26 Johnson, J. A., Davis, J. O.
Effects of a Specific Competitive Antagonist of Angiotensin II on Arterial Pressure and Adrenal Steroid Secretion in Dogs. Circ. Res. Suppl 1, 32 u. 33, 159 (1973).

27 Klaus, D., Witzgall, H., Zehner, J., Dürr, H., Lange, H.
Einfluß von Saralasin auf Blutdruck und Nierenfunktion bei Bartter-Syndrom und dekompensierter Lebercirrhose. Dtsch. Med. Wschr. 101, 1357 (1976).

28 Laragh, J. H., Case, D. B., Wallace, J. M., Keim, H.
Blockade of Renin or Angiotensin for Understanding Human Hypertension: a Comparison of Propranolol, Saralasin and Converting Enzyme Blockade. Fed. Proc. 36, 1781 (1977).

| | | |
|---|---|---|
| 29 | Lohmöller, G.,<br>Lydtin, H. | Betarezeptorenblocker in der Hochdruckbehandlung.<br>Med. Klin. 71, 2051 (1976). |
| 30 | Macdonald, G.J.,<br>Boyd, G.W.,<br>Peart, W.S. | Effect of the Angiotensin II Blocker 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II on Renal Artery Clip Hypertension in the Rat.<br>Circ. Res. 37, 640 (1975). |
| 31 | Mac Gregor, G.A.,<br>Dawes, P.M. | Angiotensin II Blockade in Normal Subjects and Essential Hypertensive Patients.<br>Clin. Sci. molec. Med. 51, 193s (1976). |
| 32 | Marks, L.S.,<br>Maxwell, M.H. | Saralasin Bolus Test.<br>Lancet 2, 784 (1975). |
| 33 | Marshall, G.R.,<br>Vine, W.,<br>Needleman, P. | A Specific Competitive Inhibitor of Angiotensin II.<br>Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., 67, 1624 (1970). |
| 34 | McAfee, J.G.,<br>Thomas, F.D.,<br>Grossmann, Z.,<br>Streeten, D.H.P.,<br>Dailey, E.,<br>Gagne, G. | Diagnosis of Angiotensinogenic Hypertension: the Complementary Roles of Renal Scintigraphy and the Saralasin Infusion Test.<br>J. nucl. Med. 18, 669 (1977). |
| 35 | McCaa, R.E. | Role of the Renin-Angiotensin System in the Regulation of Aldosterone Biosynthesis and Arterial Pressure During Sodium Deficiency.<br>Circ. Res. Supp. I, 40, 157 (1977). |
| 36 | Mcgrath, B.P.,<br>Ledingham, J.G.G.,<br>Benedict, C.R. | Plasma Catecholamines and the Pressor Response to Sar-1-Ala-8-Angiotensin II in Man.<br>Clin. Sci. molec. Med. 53, 341 (1977). |
| 37 | Messani, Z.M.,<br>Finkielman, S.,<br>Worcel, M.,<br>Agrest, A.,<br>Paladini, A.C. | Angiotensin Blood Levels in Hypertensive and Non-hypertensive Diseases.<br>Clin. Sci. 30, 473 (1966). |

| | | |
|---|---|---|
| 38 | Mulrow, P.J.,<br>Noth, R. | The Role of Renin in the Control of Blood Pressure in Normotensive Man.<br>Prog. biochem. Pharmacol. 12, 163 (1976). |
| 39 | Needleman, Ph.,<br>Marshall, G.R. | Angiotensin Antagonists: Overview and Projection.<br>Fed. Proc. 35, 2486 (1976). |
| 40 | Pals, D.T.,<br>Fulton, R.W. | Mechanism of the Antihypertensive Effect of 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II during Acute Phase of Experimental Renal Hypertension.<br>Arch. Int. Pharmacodyn. 204, 20 (1973). |
| 41 | Pals, D.T.,<br>Masucci, F.D.,<br>Denning, G.S.,<br>Sipos, F.,<br>Fessler, D.C. | Role of the Pressor Action of Angiotensin II in Experimental Hypertension.<br>Circ. Res. 29, 673 (1971). |
| 42 | Pals, D.T.,<br>Masucci, F.D. | Plasma Renin and the Antihypertensive Effect of 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II.<br>Eur. J. Pharmacol. 23, 115 (1973). |
| 43 | Pettinger, W.A.,<br>Mitchell, H.C. | Clinical Pharmacology of Angiotensin Antagonists.<br>Fed. Proc. 35, 2521 (1976). |
| 44 | Posternak, L.,<br>Brunner, H.R.,<br>Gavras, H.,<br>Brunner, D.B. | Angiotensin II Blockade in Normal Man: Interaction of Renin and Sodium in Maintaining Blood Pressure.<br>Kidney Int. 11, 197 (1977). |
| 45 | Röckel, A.,<br>Heidland, A. | Depressor Effect of Saralasin in Hypertensive Crisis due to Pheochromocytoma.<br>New Engl. J. Med. 296, 50 (1977). |
| 46 | Röckel, A.,<br>Wernze, H.,<br>Sabel, B.,<br>Heidland, A. | Kritische Analyse des Saralasintestes in der Differentialdiagnostik der Hypertonie.<br>Klin. Wschr. 55, 651 (1977). |

| | | |
|---|---|---|
| 47 | Schroeder, E. T., Anderson, G. H., Goldmann, S. H., Streeten, D. H. P. | Effect of Blockade of Angiotensin II on Blood Pressure, Renin and Aldosterone in Cirrhosis. Kidney Int. 9, 511 (1976). |
| 48 | Skeggs, L. T., Dorer, F. E., Kahn, J. R., Lentz, K. E., Levine, M. | The Biochemistry of the Renin-Angiotensin-System and its Role in Hypertension. Am. J. Med. 60, 737 (1976). |
| 49 | Spielman, W. S., Davis, J. O. | The Renin-Angiotensin System and Aldosterone Secretion during Sodium Depletion in the Rat. Circ. Res. 35, 615 (1974). |
| 50 | Steele, J. M., Lowenstein, J. | Differential Effects of an Angiotensin II Analogue on Pressure and Adrenal Receptors in the Rabbit. Circ. Res. 35, 592 (1974). |
| 51 | Streeten, D. H. P., Anderson, G. H. | Angiotensin Blockade in Hypertension. Ann. intern. Med. 86, 353 (1977). |
| 52 | Streeten, D. H. P., Anderson, G. H., Dalakos, Th. G. | Angiotensin Blockade: Its Clinical Significance. Am. J. Med. 60, 817 (1976). |
| 53 | Streeten, D. H. P., Anderson, G. H., Freiberg, J. M., Dalakos, Th. G. | Use of an Angiotensin II Antagonist (Saralasin) in the Recognition of "Angiotensinogenic" Hypertension. New Engl. J. Med. 292, 657 (1975). |
| 54 | Streeten, D. H. P., Anderson, G. H., Freiberg, J. M., Dalakos, Th. G. | Angiotensin II Blockade in the Hypertensive Patient. Hospital Practice 10, 2, 83 (1975). |
| 55 | Streeten, D. H. P., Freiberg, J. M., Anderson, G. H., Dalakos, Th. G. | Indentification of Angiotensinogenic Hypertension in Man Using 1-Sar-8-Ala-Angiotensin II (Saralasin, P-113). Circ. Res. Suppl. I, 36 u. 37, 125 (1975). |

| | | |
|---|---|---|
| 56 | Türker, R.K., Hall, M.M., Yamamoto, M., Sweet, C.S., Bumpus, F.M. | A New, Long Lasting Competitive Inhibitor of Angiotensin. Science 177, 1203 (1972). |
| 57 | Tuma, J., Beckerhoff, R., Zaruba, K., Furrer, J., Vetter, W. | Der Einfluß des Angiotensin-Antagonisten Saralasin auf Blutdruck und Hämodynamik bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Schweiz. Med. Wschr. 107, 704 (1977). |
| 58 | Wernze, H. | Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei parenchymatösen Lebererkrankungen. Internist 17, 136 (1976). |
| 59 | Wernze, H., Brachtel, D., Spech, H.J. | Leber- u. Blutdruckregulation. Zeitschrift für Gastroenterologie 13, 120 (1975). |
| 60 | Wernze, H., Rosenthal, J. | Renin- Angiotensin-System: Methodische und klinische Probleme. Med. Welt 27, 212 (1976). |

# LEBENSLAUF

Am 30. Oktober 1952 wurde ich, Josef Bonn, als erstes Kind des Straßenbauermeisters Konrad Bonn und seiner Ehefrau Christel Bonn, geborene Arndt, in Gerolzhofen geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule meines Geburtsortes. 1963 wechselte ich auf das Alexander-von-Humboldt-Gymnasium in Schweinfurt über und legte hier 1972 das Abitur ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1972/73 an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg und erhielt hier im Oktober 1978 die Approbation als Arzt.

Von Dezember 1978 bis November 1979 war ich als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des St. Josef Krankenhauses in Schweinfurt tätig.

Seit Dezember 1979 leiste ich meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt bei der Kampftruppenschule 1 der Bundeswehr in Hammelburg.

Josef Bonn

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80